Aus dem Städtischen Hygienischen Universitätsinstitut
Frankfurt am Main
Leiter: Professor Dr. med. et. Dr, med, vet, E, Küster

Ueber die Verteilung der Pneumokokkentypen bei Erkrankungen des Kindesalters

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von
HANS FRIEDEL
aus
Greifswald

1937

Druck v. Herm. Hess, Frankfurt a. M.-Süd, Schweizerstraße 44

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154009_0001

EINLEITUNG

Die Pneumonien gehören zu jenen Krankheiten, die sehr häufig zu anderen Erkrankungen als Komplikation hinzutreten. Dabei haben sie sich, wie die Statistik lehrt, durch allgemeine hygienische Massnahmen nur unwesentlich bekämpfen lassen. Dies hat in erster Linie zu der heute noch von den meisten Autoren vertretenen Ansicht geführt, dass es sich um keine Infektionskrankheit handelt. Man nimmt vielmehr an, dass die Pneumonien durch Selbstinfektion mit den Keimen zustande kommen, die auch bei Gesunden sehr häufig im Rachenabstrich gefunden werden können. Es muss deshalb weiter angenommen werden, dass der Körper für gewöhnlich den Keimen ohne weiteres Widerstand zu leisten vermag. In dem Augenblick aber, wo der Körper von einer anderen Krankheit, z. B. Masern und Keuchhusten, gegen die er seine ganze Widerstandskraft aufbieten muß, befallen wird, reichen die Abwehrkräfte gegen die saprophytisch vorkommenden Pneumokokken nicht mehr aus, sodaß nun zu der Primärerkrankung eine Pneumonie hinzukommt. Ganz besonders günstige Bedingungen für die Entstehung einer Pneumonie finden sich bei der Rachitis. Durch die Erkrankung der Rippen ist eine genügende Ventilation der Lungen nicht mehr gewährleistet. Daher kommt es, daß das rachitische Kind dreimal häufiger an Pneumonie erkrankt, als das nicht rachitische und daß bei solchen Kindern die Pneumonie zweimal so oft letal verlaufen als bei nicht rachitischen Pneumoniekranken. In dem Sinne, daß durch eine primäre Schwächung die Ausbreitung der Pneumokokken begünstigt wird, kann auch die Beobachtung gewertet werden, daß bei Arbeiten in ungewohntem Tropenklima die neuankommenden Arbeiter sehr häufig an Pneumonie erkrankten, entweder weil der Körper sich noch nicht auf die neuen Umweltbedingungen eingestellt hatte, oder während der Umstellung der Schutz gegen die Pneumokokken herabgesetzt war. Arbeiter, die schon länger anwesend waren, erkrankten fast niemals mehr. In letzter Zeit sind nun gegen die Ansicht, daß es sich um eine Selbstinfektion handelt, besonders von amerikanischer Seite und in Deutschland von Gundel, Einwendungen gemacht worden. Auf Grund verschiedener Untersuchungen glauben sie annehmen zu müssen, daß die Pneumonien doch bis zu einem gewissen Grade Infektionskrankheiten sind. Diese Autoren treten darum auch für die Isolierung der Kranken ein.

Klinisch und Anatomisch lassen sich die Pneumonien in zwei von einander verschiedene Formen trennen, die Lobär- und die Bronchopneumonie. Die Bronchopneumonien stellen den größten Prozentsatz der Sekundärpneumonien,während Lobärpneumonie meistens als selbständige Erkrankung auftritt. Klinisch unterscheiden sich die letzteren von den Bronchopneumonien besonders dadurch, daß sie am siebenden Tage oder auch schon früher manchmal auch später eine Krise haben. Es gibt daneben auch, besonders im Kindesalter Formen, die die Zuteilung zu der einen oder der anderen Gruppe etwas erschweren. Vor allem kommt es in den ersten Lebensmonaten, in denen sich das Kind nach der Theorie von L a u c h e noch in einer von der Mutter erworbenen Immunitätslage befinden soll, zu der pseudofokalen Pneumonie, die sich im rechten Oberlappen lokalisiert und im Gegensatz zur kruppösen Pneumonie einen schrumpfenden Prozeß darstellt und hohe intermittierende Temperaturen macht.

In der überwiegenden Zahl aller Pneumonien, sowie auch bei vielen Meningitiden, der Otitis media und dem Ulcus serpens findet man als Erreger die Pneumokokken. Der Anteil der Streptokokken, Influenza- und Friedlaenderbazillen als Erreger der Pneumonien ist gering.

Schon Robert K o c h sah 1881 die Pneumokokken, aber Fränkel und Weichselbaum müssen als die eigentlichen Entdecker gelten, da sie, unabhängig voneinander, die Keime näher definierten. Die Pneumokokken gehören zu der Gruppe der Streptokokken. Innerhalb dieser Gruppe sind sie am wenigsten verwandt mit dem Streptokkokus viridans und dem Streptokokkus pyogenes haemolyticus mit ihrer Kugelkettenbildung. Grössere Beziehungen haben sie zu den Enterokokken und Mundstreptokokken, die pleomorphe Diplostreptokokken sind. Die Pneumokokken sind Diplolanzettkokken, darum auch Streptokokkus lanceolatus genannt, mit mehr oder weniger deutlicher Kapselbildung. Auch das schwärzliche Wachstum auf Blutagarplatte unterscheidet sie von den übrigen Streptokokken. Ausserdem zeigen sie im Gegensatz zu allen anderen Streptokokken eine sehr hohe Empfindlichkeit gegen Galle, von der sie in kürzester Zeit aufgelöst werden.

Die Kenntnis von den Pneumokokken wurde 1909 durch N e u f e l d und H ä n d e l wesentlich erweitert, als sie bei ihren Arbeiten über Serumtherapie entdeckten, dass sich die Pneumokokken in drei feste Typen und eine Gruppe x oder IV serologisch trennen lassen. Ihre Typentrennung gründete sich zunächst allein auf den Ausfall des Schutzversuches an

Mäusen. Sie prüften die Schutzwirkung von Rekonvalescentenserum in der Weise, dass sie 0,2 ccm Serum Mäusen i. p. injizierten und nach 2—3 Stunden fallende Kulturdosen ebenfalls i. p. spritzten. Nachdem aber die Herstellung agglutinierender Sera gelungen war, vermochte die Agglutinationsmethode sehr schnell den Mäuseschutzversuch zu verdrängen, da sie einmal viel einfacher war, und die Typenbestimmung nun auch im Beginn der Erkrankung, wo noch keine oder nur geringe Mengen von Schutzstoffen im menschlichen Blut sind, vorgenommen werden konnte.

Die weitere Untersuchung musste nun beweisen, dass die Typen streng voneinander unterschieden sind und auch nicht ineinander übergehen können. Tatsächlich hat man bisher unter normalen Bedingungen einen Uebergang der Typen mit Sicherheit niemals beobachten können. Allerdings kann nicht mehr bezweifelt werden, dass im Laboratorium eine Umwandlung gelingt. Man benutzt dabei die Tatsache, dass die Pneumokokken in zwei verschiedenen Formen wachsen können, nämlich der S- und der R-Form. Die R-Form ist eine mehr oder weniger avirulent gewordene Entartungsform. Auf einer bestimmten Abschwächungsstufe kann nun eine solche R-Form im Subkutangewebe der Maus aus zerfallenen S-Kokken eines anderen Typus, dessen spezifisches Kohlehydrat assimilieren und dasselbe dann dauernd selbst erzeugen. Die R-Form erscheint demnach als eine Art Uebergangsstufe, denn mit der S-Form sind solche Versuche nicht gelungen.

Gundel hat darauf hingewiesen, dass aus beginnenden Entzündungsprozessen menschlicher Lungen avirulente, galleunlösliche Lanzettkokken, wie Mundstreptokokken gezüchtet werden können, allerdings keine R-Formen von Pneumokokken. Diese Keime, die sicher aus der Mundhöhle stammen, sind durch Autoinfektion in die Lunge gekommen. Da sie nur aus beginnenden, niemals aber aus voll entwickelten Prozessen gezüchtet werden konnten, liegt die Vermutung nahe, dass daraus Pneumokokken entstehen können. Gundel betont aber ausdrücklich, dass sich hieraus keinesfalls ein Beweis für eine solche Umwandlung ableiten lässt. Wenn man weiterhin aus den gelungenen Umwandlungsversuchen schliessen wollte, dass ein Typenübergang auch im lebenden Organismus normalerweise vorkommt, so müssten ja neben den entarteten avirulenten Pneumokokken des einen Typs bereits die S-Kokken des anderen Typs vorhanden sein. Ausserdem sind aber im beginnenden Entzündungsprozess niemals R-Form gefunden worden. Jedenfalls erscheint es abwegig, solche Laboratoriums-

ergebnisse, auch wenn sie regelmässig zu erzielen sind, als eine Tatache anzusehen, die ohne weiteres auch im lebenden Organismus gültig sein sollen. Die Einteilung in feste Typen konnte somit bisher nicht erschüttert werden.

Die Amerikaner beschäftigten sich dann eingehend mit der weiteren Charakterisierung. Vor allem gelang es ihnen, die Gruppe IV in 28 weitere Typen aufzuspalten.

Die Klinik hatte an diesen Arbeiten und Untersuchungen ein besonderes Interesse, da man annehmen konnte, dass typenspezifische Sera ein wichtiges Kampfmittel gegen die Pneumokokkenerkrankungen sein würden. Es gelang denn auch, antiinfektiöse Sera der Typen I und II herzustellen. Für Typ III konnte bisher noch kein solches Serum hergestellt werden. Wie die Amerikaner berichten, sollen dort gute Erfolge damit erzielt worden sein. Dagegen lehnen in Deutschland sehr viele Aerzte die Serumtherapie überhaupt ab, besonders bei den Pneumonien. Bei Pneumokokkenmeningitis wird sie gelegentlich versucht; Erfolge sind damit aber wohl kaum erzielt worden.

Ob man nun die Serumbehandlung anwendet oder ablehnt, immer hat es seine Vorteile, wenn man den Erregertyp kennt. Denn, als man daran ging, die Verteilung der Typen bei den verschiedenen Pneumokokkenerkrankungen zu studieren, fand man als Ergebnis langer Untersuchungsreihen, dass die Typen I und II die aggresivsten sind. Sie sind die Erreger der meisten Lobärpneumonien und der primären Pneumokokkenmeningitiden. Dagegen finden sich Pneumokokken der Gruppe IV meistens bei der Bronchopneumonie. Der Typ III, der sich ja auch in seinem Wachstum von den übrigen Typen unterscheidet, indem einige der zu ihm gehörigen Stämme schleimig wachsen und darum Pneumococcus mucosus genannt wurden, nimmt eine Sonderstellung ein. Abgesehen davon, dass er ein sehr häufiger Erreger der Otitis media ist, kann er sowohl als Erreger der Lobär- als auch der Bronchopneumonie auftreten. Bei Durchsicht der Literatur findet man aber auch Angaben, die die Grenze zwischen Typ I und II als Erreger der Lobärpneumonie und der Gruppe IV als Erreger der Bronchopneumonien nicht so scharf ziehen lassen, wie Gundel es angibt. Italienische Autoren wollen sogar bei Lobärpneumonie bis 36 % Gruppe IV gefunden haben. Wenn man auch berücksichtigt, dass in der Verteilung jahreszeitliche und örtliche Schwankungen vorkommen, so muss man solche Angaben doch als zweifelhaft betrachten. Gundel hält sie jedenfalls für nicht zuverlässig. Sie stammen zum Teil aus einer Zeit, wo die Typendiagnose noch nicht so sicher zu stellen war, wie

heute, sodass die Gruppe IV tatsächlich zu oft diagnostiziert wurde. Gerade bei Gruppe IV muss daran gedacht werden, dass sie ja häufig auch bei Gesunden aus dem Rachen- und Nasenabstrich gezüchtet werden kann. Vor allem aber müssen Ergebnisse, die Gruppe IV so nennenswert an der Lobärpneumonie beteiligt erscheinen lassen, bezweifelt werden, weil andere Untersucher die Ausschliesslichkeit der Typen I, II und III bei kruppöser Pneumonie betonen. Eine absolute Statistik liegt demnach im allgemeinen dann vor, wenn die Untersuchungen mit einwandfreier Methode an Material aus Leichenlungen vorgenommen wurden.

Die allermeisten Untersuchungen über die örtliche und zeitliche Verteilung der Typen und ihre Beziehung zu den verschiedenen Krankheitsprozessen wurden an Erwachsenen vorgenommen, während man über die Verhältnisse im Kindes und Kleinkindesalter nur sehr wenig wusste. Dies liegt daran, dass es äusserst schwierig ist, von Kindern eine ausreichende Menge an Sputum zu erhalten. Für Pneumokokkenuntersuchungen sind die bakteriologischen Verhältnisse dabei besonders ungünstig. Der Prozentsatz der negativen Ergebnisse muss demnach relativ hoch sein. Oft ist ein Nachweis der Pneumokokken erst nach wiederholten Rachenabstrichen möglich. Dabei ist dann auch wieder die Frage, ob der aus dem Rachenabstrich gezüchtete Keim auch tatsächlich der Erreger darstellt, oder ob es sich lediglich um Saprophyten handelt.

Die ersten zuverlässigen Ergebnisse über die Befunde bei Kindern finden sich in einer Arbeit von G u n d e l und W. K e l l e r. Sie teilen über die Befunde bei Bronchopneumonien folgendes mit :

7 Fälle im Rachenabstrich und post mortem Gruppe IV.

8 ausgeheilte Fälle im Punktat, Empyem und Rachenabstrich Gruppe IV.

14 weitere klinische Bronchopneumonien in mehreren Rachenabstrichen immer Gruppe IV.

Der Rest war wenigstens einmal positiv und zeigte dann fast immer Gruppe IV, nur ein paar Mal Typ III.

14 nach Verlauf und Krisis als kruppöse Pneumonien anzusehende Fälle zeigten i m m e r und a u s s c h l i e s s l i c h die Typen I, II u. III.

In diesem Material geben die beiden ersten Angaben für die Frage, ob der Rachenabstrich zuverlässig ist, einen wichtigen Hinweis. Wenn sieben mal Rachenabstrich und post mor-

tale Entnahme und acht mal Lungenpunktat, Empyemeiter und Rachenabstrich den gleichen Keim ergaben, so kann man die Frage mit ziemlicher Sicherheit bejahen.

Gundel und Keller führten ihre Untersuchungen, deren Ergebnis die obige Zusammenstellung ist. so durch, dass sie während 8 Monaten sämtliche Pneumonien untersuchen. Sie machten eine oder mehrere Röntgenaufnahmen und registrierten den genauen Fieberverlauf. Sofort bei der Aufnahme wurden Rachenabstriche gemacht, ausserdem Blut-, sowie Pleura-, bezw. Lungenpunktatkulturen angelegt und mit dem Serum der Mäuseschutzversuch, sowie serologische Untersuchungen durchgeführt. Im Verlauf der Erkrankung wurden die Rachenabstriche viele male wiederholt und alle eitrigen metastischen Prozesse untersucht. Im Todesfall wurden auch die Lungen durch Entnahme an mehreren Stellen bakteriologisch untersucht. Aus der Zusammenstellung geht nun hervor, dass sämtliche Bronchopneumonien in überwiegender Mehrzahl von Gruppe IV erregt wurden, während der Rest Typ III zeigte. Dagegen wurde bei den 14 Lobärpneumonien niemals Gruppe IV gefunden. Auch diese Untersuchung zeigt also die drei fixen Typen als ausschliessliche Erreger der Lobärpneumonie.

In einem gewissen Prozentsatz der pneumonischen Erkrankungen im Kindesalter wird die Diagnose „Pneumokokken" aus dem Rachenabstrich nicht zu stellen sein. Wegen dieser Unsicherheit hat man Ausschau nach anderen Möglichkeiten gehalten.

Nach Gundel ist im Kindesalter für wissenschaftliche Untersuchungen zur Diagnose von Typ I und II das unbedingt beste Verfahren der Mäuseschutzversuch, wie ihn zuerst Neufeld und Händel zur Typenbestimmung verwandten. Gundel, Schäfer und Wasu prüften mit dieser Methode hauptsächlich die Pneumokokkeninfektion des Kindesalters. Sie verwendeten eine Mischmethode, indem sie 0,2 ccm Serum zusammen mit fallenden Kulturverdünnungen 18-stündiger Fleischbrühkulturen i. p. injizierten.

Eine weitere Typenbestimmung kann so vorgenommen werden, dass man das Serum pneumoniekranker Menschen mit Serum-Bouillonkulturen verschiedener Pneumokokkenstämme agglutinieren lässt. Aber gerade hierüber gehen die Meinungen sehr auseinander, denn die einen empfehlen das Rekonvaleszentenserum, während die anderen angeben, dass gerade nach der Krise die Fähigkeit des Serums mit entsprechenden Pneumokokkenstämmen zu agglutinieren, sehr schnell verschwin-

det. Ich habe selbst drei derartige Agglutinationen vorgenommen, worüber im zweiten Teil dieser Arbeit näher berichtet werden soll. Diese scheinen für die Entnahme vor der Krise, oder wenigstens in unmittelbarer Nähe derselben zu sprechen.

Avery und Dochez haben 1917 darauf hingewiesen, dass in Pneumokokkenkulturen und in Blut und Urin pneumoniekranker Menschen eine lösliche Substanz vorkommt, die durch Praezipitation mit Antipneumokokkenserum nachgewiesen werden kann. Diese Substanz ist in Wasser löslich, durch Aceton, Alkohol und Aether wird sie niedergeschlagen, sie wird durch Kochen nicht zerstört und durch Trypsinverdauung nicht angegriffen, sie ist nicht dialysabel, aber sie ist im höchsten Grade typenspezifisch.

Schliesslich hat man bei Kindern die Intrakutanreaktion geprüft. Hierüber haben Gutfeld und Nassau näheres mitgeteilt. Sie untersuchten die Immunbiologische Einstellung gesunder und kranker Kinder gegenüber Pneumokokken. Sie fanden dabei, dass die Intrakutanreaktion durchaus spezifisch für Pneumokokken war. Sie wiesen das nach, indem sie Kontrollimpfungen mit Streptokokkenvaccine machten. Nach ihren Angaben waren die Hautreaktionen aber nicht typenspezifisch. Da die Typenzugehörigkeit der benutzten Stämme jedoch erst nach Abschluss der Versuche geprüft wurde, ist anzunehmen, dass auf eine typenspezifische Reaktion nicht genügend geachtet wurde; ausserdem ergab die Prüfung fast durchweg Gruppe IV. Immerhin konnte gezeigt werden, dass die Hautreaktion in den ersten 6 Lebensmonaten fast niemals auslösbar ist, dass sie mit zunehmendem Alter immer häufiger auslösbar wird, dass sie bei bestehender Pneumokokkeninfektion sofort ausbleibt, dass sie bei Bronchopneumonie bis 8 Wochen nach Abheilung ausbleibt, dass sie nach Lobärpneumonien aber schon nach einem, spätesten nach 30 Tagen positiv wird. Eine typenspezifische Hautreaktion wäre für das Kleinkindesalter von grosser Bedeutung, da sie dann die verhältnismässige Unsicherheit der bakteriologischen Diagnose, die darin begründet ist, dass man nur selten eine genügende Menge Sputum beim Kleinkind erhalten kann, ausschalten würde.

Adam hat über das Vorkommen eines von ihm wegen seines Wachstums „Pneumokokkus planus" benannten Keimes berichtet, den er aus Nasenabstrichen hauptsächlich bei grippösen Erkrankungen der Kinder züchtete. Dieser Keim agglutinierte mit einem bestimmten Serum der Gruppe IV. Weiter berichtete Adam glechfalls über Hautreaktionsversuche. Er gibt an, dass Kinder bis 3 Jahre meist nicht reagierten, dass

aber im späteren Alter eine heftige Rötung der Haut entrat. Dabei ist nach diesem Autor im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gutfeld und Nassau die Reaktion unabhängig davon, ob die Kinder pneumoniekrank waren oder nicht.

Zur Klärung der Typenfrage im Kindesalter bieten sich also auch noch andere Wege, als die rein bakteriologische Untersuchung. Aber diese hat doch trotz der Schwierigkeiten mancherlei Vorzüge. Vor allem muss ja die Serumuntersuchung versagen, wenn es sich um den Nachweis der Gruppe IV handelt, es sei denn, dass man auch mit allen Seren der Gruppe IV prüfen kann. Ausserdem erhält man über die Virulenz der Pneumokokken gar keinen Aufschluss.

Darum habe ich mich in dieser Arbeit, die weiteres Material zur Frage der Typenverteilung im Kindesalter beisteuern soll, der bakteriologischen Untersuchung bedient. Die Zahl der mitgeteilten Fälle beträgt 22. Sie hätte sich wahrscheinlich erhöhen lassen, wenn es möglich gewesen wäre, bei den einzelnen Kindern fortlaufend Rachenabstriche zu machen. Im übrigen ist die beschränkte Zahl auch darin begründet, dass es im Herbst 1935, in dem die Untersuchungen vorwiegend vorgenommen wurden, im Verhältnis zu anderen Jahren nur wenig Pneumonien gab.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die wichtigste Voraussetzung für Untersuchungen über die Typenverteilung bei pneumonischen Prozessen des Kindesalters ist die Differentialdiagnose zwischen Lobär- und Bronchopneumonie. Nicht immer wird sie ganz eindeutig gelingen, da gerade im Kindesalter zahlreiche Mischformen vorkommen. Das Röntgenbild allein kann nicht beweisend sein, sondern Verlauf und Krise müssen die Diagnose „Lobärpneumonie" bestätigen. Dabei kann auch die Krise verwischt sein oder ganz fehlen, wenn z. B. ein Empyem hinzutritt.

Die bakteriologische Untersuchung muss sich nach dem Vorschlag von Gundel sowohl auf die rein kulturelle Züchtung, als auch auf den Tierversuch an der weissen Maus erstrecken. Die kulturelle Züchtung kann insofern Schwierigkeiten machen, als die Isolierung der Keime aus den oft zahlreichen anderen Bakterienkolonien nicht immer gelingt. Der Peritonealraum der weissen Maus bietet aber für Pneumokokken sehr günstige Wachstumsbedingungen, sodass sie später sehr zahlreich im Sekret zu finden sind. Aber darüber hinaus

ist der Versuch an der weissen Maus unerlässlich, wenn man Aufschluss über die Virulenz der Pneumokokken erhalten will. Diese kombinierte Methode hat sich stets als sehr brauchbar erwiesen. Untersuchungen über Verteilung auf die verschiedenen Erkrankungsformen, die an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten gemacht werden, können nur dann verglichen werden, wenn die gleiche Methode benützt wurde. Aus diesem Grunde muss verlangt werden, dass stets die kombinierte Methode, also Kulturverfahren und Tierversuch, angewandt werden.

Im einzelnen ging ich in folgender Weise vor :

1. Es wurde von dem frischen Rachenabstrich ein Grampraeparat angefertigt. Die Pneumokokken erscheinen dabei als grampositive Diplolanzettkokken, die gewöhnlich mit Kapsel versehen sind. Die Stärke der Kapselbildung soll nach manchen Autoren ein Gradmesser für die Virulenz sein. Kurze Ketten kommen auch vor. Bei reichlicher Kettenbildung beobachtete ich die Keime im Laufe des Kulturverfahrens auch im hängenden Tropfen, da die Pneumokokken dann vorwiegend in der Diploform auftreten, während Streptokokken auch hier die Kettenbildung zeigen. Im Grampräparat achtete ich weiter auf die übrigen Keime.
2. Ein Teil des Sputums wurde auf einer Agarplatte und einer Pferdeblutplatte, die aus zehnprozentigem Pferdeblutagar gegossen wurde, ausgestrichen. Diese wurden 24 Stunden bei 37 Grad C. im Brutschrank bebrütet. Auf der Agarplatte bilden die Pneumokokken einen feinen, durchsichtigen Rasen von kleinen, scharf begrenzten Kolonien. Auf der Blutplatte zeigen sie eine Kolonienbildung von sehr verschiedener Grösse. Immer sind die Kolonien aber plätzchenförmig und im Gegensatz zu den Streptokokken, die vergrünend wachsen, von fast schwärzlicher Farbe. Deutlich unterscheiden sich indessen manche Stämme, die dem Typ III angehören und dann Pneumokokkus mucosus wegen ihres schleimigen Wachstums genannt werden, von den anderen. Formen, die dem Pneumokokkus planus von Adam entsprechen könnten, habe ich nicht gesehen. War das Wachstum der Begleitbakterien so dicht, dass eine Isolierung nicht möglich war, so liess ich das Material erst noch über einen zweiten Plattensatz oder eine dreigeteilte Agarblutplatte gehen. Andernfalls wurden verdächtige Kolonien abgeimpft und auf Agarschrägröhrchen, Löfflerröhrchen und in Serum-Bouillon weitergezüchtet. Als Bouillon wurde zehnprozentige Pferdeserumbouillon mit 2 %

Peptonzusatz verwendet. Wenn die Bouillon schwache oder keine Trübung und leichten Bodensatz zeigte und wenn das Grampräparat und die Untersuchung im hängenden Tropfen die Bouillonkultur als Reinkultur erkennen liessen, so wurde mit ihr die Gallelöslichkeitsprobe und die Typenbestimmung vorgenommen. Zuerst hatte ich hierzu das Kondenswasser des Löfflerröhrchens genommen; aber da sich mit Serumbouillon einfacher arbeiten lässt und sowohl die Galleprobe, als auch die Typenbestimmung gelegentlich bei der Serumbouillonkultur deutlicher war, habe ich nachher ganz auf die Verwendung des Löffler Serums verzichtet. Die Galleprobe, zu der wir reine Rindergalle verwendeten, wurde so vorgenommen, dass in ein Glas 0,5 ccm Galle und 0,5 ccm der 24-stündigen Serumbouillonkultur, in ein zweites 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung und 0,5 ccm Kultur und in ein drittes Glas 0,5 ccm Galle und 0,5 ccm Kochsalzlösung kamen ; spätestens nach 30 Minuten Bebrütung bei 37 Grad C. musste sich der Inhalt des ersten Glases geklärt haben, d h. die Pneumokokken mussten von der Galle gelöst sein.

Die Typenbestimmung wurde gleichzeitig mit der Gallenprobe vorgenommen. Es wurden dazu agglutinierende Sera Typ I und II (I. G. Farben Höchst) in der Verdünnung 1 : 40 und Typ III (Robert-Koch-Institut, Berlin) in der Verdünnung 1 : 15 verwendet. Es wurden dann auf je 0,5 ccm des verdünnten Serums 4 Tropfen Serumbouillonkultur gegeben. Als Kontrolle diente physiologische Kochsalzlösung mit Kulturzusatz. Die Reagenzgläser kamen 2 Stunden in den Brutschrank. Dann konnte mit der Lupe meist die Agglutination schon sehr deutlich erkannt werden. Andernfalls wurden die Gläser bei Zimmertemperatur stehen gelassen und nach 24 Stunden erneut abgelesen. Es war dann die Agglutination ohne weiteres erkennbar. Trat sie nicht ein, so galt der Keim als zur Gruppe IV gehörig.

3. Das Wattebäuschchen, mit dem der Rachenabstrich gemacht worden war, schwemmte ich, nachdem das Grampräparat angefertigt und Blut- und Agarplatte ausgestrichen waren, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf. Hiervon spritzte ich 0,5 ccm i. p. der weissen Maus. In der Mehrzahl der Fälle war die Maus nach 24 oder 48 Stunden tot. Lebte sie nach 5 Tagen noch, so musste der Tierversuch als negativ angesehen werden. Dann wurde nochmals eine Maus gespritzt, aber mit der Reinkultur, die aus dem Kulturverfahren gewonnen wurde. Es war dies

in einem Falle von Pneumokokkenmengitis nötig, wo ich der Maus direkt den Liquor injiziert hatte. Die Maus starb nicht. Offenbar war der Liquor bakterizid, denn die Injektion mit der Serumbouillonkultur tötete nach 24 Stunden. Gundel weist auch auf das gelegentliche Versagen des Tierversuches bei Pneumokokkenmengitis hin.

Wenn die Maus gestorben war, sezierte ich und verarbeitete nun die Exsudate von Bauch- und Brusthöhle, sowie dafl Herzblut, indem ich eine Oese davon aufAgar- und Blutagarplatte brachte, sowie Grampräparate herstellte. Die Weiterzüchtung geschah dann wieder auf Agarschrägröhrchen und in Serumbouillon.

Die Typendiagnose stimmte in allen meinen Fällen in Kulturverfahren und Tierversuch überein

Die grösste Schwierigkeit bei derartigen Untersuchungen im Kindesalter ist die sehr geringe Ergiebigkeit des des Rachenabstriches. Daher machte ich gelegentlich Kontrollversuche, indem ich den Rachenabstrich 24 Stunden in Serumbouillon anreicherte und hiermit dann das Kulturverfahren ausführte und die Maus spritzte. Allerdings ist das dann nicht mehr ein echter Tierversuch, aber da ich auf diese Weise in einigen Fällen noch positive Befunde hatte, wo die direkte Verarbeitung versagte, glaubte ich, dass sie für die Untersuchung bei Kleinkindern zu empfehlen ist. —

Die Diagnose Pneumokokken wurde also gestellt, wenn

1. Grampositive Diplolanzettkokken mit Kapselbildung mikroskopisch nachweisbar waren,
2. die Blutplatte schwärzliche Kolonien, die mikroskopisch Diplolanzettkokken waren, aufwies,
3. auf der Agarplatte ein feiner Rasen farbloser, plätzchenförmiger Kolonien wuchs, ebenso auf Agarschrägröhrchen,
4. die Serumbouillon trüb mit wenig Bodensatz war,
5. die frische Kultur gallelöslich war.

Der Tierversuch war entweder überhaupt zur Züchtung nötig, wenn nämlich das Kulturverfahren versagte, oder ergänzte dieses, indem er Aufschluss über die Virulenz gab.

Bei der Typenbestimmung galt, wenn alle anderen Bedingungen erfüllt waren, der Keim als zur Gruppen IV gehörig, wenn keine Agglutination eintrat.

In drei Fällen von Lobärpneumonie, die alle dem Typ I zugehören, untersuchte ich das Patientenserum auf seine Agglutinierbarkeit mit Pneumokokkenstämme. In den zwei ersten

Fällen wurde das Serum nach der Krise entnommen, in dem letzten vor der Krise. Bei dem zweiten Fall war aber die Krise dadurch verwischt, dass ein Empyem hinzukam. Ich ging bei diesen Untersuchungen so vor, dass ich das Patientenserum fortgesetzt verdünnte, also 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80, 1 : 160, 1 : 320. In jedes Glas kamen 4 Tropfen einer Serum-Bouillonkultur. Und zwar prüfte ich das Serum 1. mit dem zugehörigen Pneumokokkenstamm, 2. mit einem fremden Stamm gleichen Typs und 3. mit einem fremden Stamm fremden Typs. Das Ergebnis der Untersuchungen ist folgendes :

1. Fall : Entnahme 2 Tage nach der Krise. Die Agglutination war mit dem eigenen Stamm und einem fremden Stamm gleichen Typs deutlich bei Verdünnung 1 : 10 bis 1 : 80, bei 1 : 160 eben noch wahrnehmbar. Bei Prüfung mit einem fremden Stamm fremden Typs blieb sie aus.

2. Fall : Entnahme 14 Tage nach Krise. Es bestand jedoch noch ein starkes Pleuraempyem. Die Agglutination war mit Eigenstamm und fremdem Stamm gleichen Typs erkennbar in den Verdünnungen 1 : 10 bis 1 : 80. Sie war schwächer als beim ersten Fall. Mit fremdem Typ agglutinierte das Serum nicht.

3. Fall : Entnahme vor der Krise am 5. Tage der Erkrankung. Agglutination bei Eigenstamm und fremdem Stamm gleichen Typs von 1 : 10 bis 1 : 160, bei 1 : 320 eben noch erkennbar. Dieses Serum ergab eine bedeutend stäerkere Agglutination als der erste und zweite Fall. Bei Prüfung mit fremdem Typ blieb sie ebenfalls aus.

Das Optium der Agglutination lag in allen drei Fällen zwischen 1 : 10 und 1 : 40.

Agglutinationen mit Serum anderer Typen konnten aus äusseren Gründen nicht vorgenommen werden. —

UNTERSUCHUNGSERGEBNIS

Alter	Klinische Diagnose	Kult.	Tierv.	Vir. Vers.
7 M.	Bronchopneumonie (Keuchh.)	Gr. IV	—	—
7 M.	Bronchopneumonie	Gr. IV	—	—
9 M.	Bronchopneumonie	Gr. IV	Gr.IV	—
10 M.	Bronchopneumonie (Masern)	III	III	—
1 1/2 J.	Bronchopneumonie	III	III	—
1 1/2 J.	Empyem n. Lobärpneumonie (Punkt.)	I	I	—
2 J.	Bronchopneumonie	III	III	—
2 1/2 J.	Bronchopneumonie	Gr. IV	Gr.IV	—
2 1/2 J.	Lobärpneumonie	I	I	—
2 1/2 J.	Bronchopneumonie	Gr. IV	Gr.IV	—
8 J.	Grippepneumonie	Gr. IV	Gr.IV	—
8 J.	Lobärpneumonie	I	I	—
8 J.	Bronchopneumonie (Pleurapunkt.)	Gr. IV	Gr.IV	—
10 J.	Lob. Pneumonie (Pleurapunktat)	I	I	—
11 1/2 J.	Lobärpneumonie	I	I	—
11 1/2 J.	Lobärpneumonie	I	I	—
15 J.	Empyem bei Lungentbc.	Gr. IV	Gr.IV	—
6 M.	Otitis media	Gr. IV	Gr.IV	—
11 M.	Meningitis (Liquor)	Gr. IV	Gr.IV	—
1 1/2 J.	Antrotomie	III	III	—
1 1/2 J.	Meningitis (Liquor)	I	—	I
12 J.	Meningitis (Liquor)	I	I	—

ZUSAMMENFASSUNG

Zur besseren Uebersicht habe ich meine Untersuchungsergebnisse in vorstehender Tabelle zusammengestellt. Ueber die technische Seite der Untersuchungen geben die Spalten Kulturverfahren-Tierversuch-Virulenzversuch Aufschluss. Abgesehen von den beiden ersten Fällen, wo der Tierversuch negativ verlaufen musste, weil der Virulenzversuch die Pneumokokken als avirulent erkennen liess, sind die Ergebnisse des Kulturverfahrens genau so sicher gewesen, wie die des Tierversuches. Ja, sie sind dadurch, dass der Tierversuch bei einer Meningitis versagte, obgleich der Virulenzversuch hochvirulente Pneumokokken vom Typ I ergab, sogar noch etwas günstiger. Dies dürfte indessen wohl mehr auf die kleine Zahl zurückzuführen sein, denn der Tierversuch ist auch deshalb vorgeschlagen worden, weil die Pneumokokken durch das Kulturverfahren gelegentlich gar nicht gezüchtet werden können, oder doch nur recht schwer zu isolieren sind.

Die Anordnung der einzelnen Fälle habe ch nach dem Alter vorgenommen und dabei eine Trennung zwischen den Pneumonien und Empyem einerseits und den Meningitiden und Ohrerkrankungen andererseits gemacht. Dabei hat sich eine zufällige Altersgrenze nach 2 ½ Jahren ergeben. Da sie ungefähr der Grenze des Kleinkindesalters entspricht, habe ich sie bei Berechnung der Typenverteilung zugrundegelegt. Es ergeben sich folgende Verhältnisse : im Kleinkindesalter 50 % Gruppe IV, 30 % Typ III und nur 20 % Typ I. Bei den Kindern zwischen 8 und 15 Jahren kommen 43 % Gruppe IV auf 57 % Typ I. Bei diesen Zahlen wurden die Meningitiden und Ohrerkrankungen nicht einbegriffen. Selbstverständlich hat die Angabe von Prozentzahlen bei einem verhältnismässig kleinen Material nur geringen Wert. Immerhin ist aber doch auffällig, wie stark Typ III und Gruppe IV beim Kleinkind als Erreger überwiegen. Das entspricht der klinischen Erfahrung, dass im Kleinkindesalter die Lobärpneumonie zugunsten der Bronchopneumonie zurücktritt.

Der Gesamtbefund bestätigt insofern die Behauptung von Gundel, als bei allen primären und sekundären Bronchopneumonien immer und ausschliesslich die Gruppe IV und Typ III gefunden wurden, während die Lobärpneumonien niemals Gruppe IV zeigten. Der Typ III wurde jedoch bei meinem Material bei den Bronchopneumonien häufiger gefunden, als

das anderen Angaben entspricht, nämlich in 30 % aller Bronchopneumonien. Dagegen habe ich ihn als Erreger der Lobärpneumonie nicht gefunden.

Im zweiten Teil der Tabelle fallen als Besonderheit die Otitis media und die Meningitis auf, die als Erreger Pneumokokken der Gruppe IV ergaben. Es liess sich indessen nicht klären, ob es sich um Sekundärinfektionen gehandelt hat. Alle Meningitiden mit Einschluss der von der Gruppe IV erregten, verliefen tödlich.

Eine Besonderheit meines Materials besteht darin, dass ich unter den 22 Pneumokokkenstämmen nicht einen einzigen vom Typ II fand, während nach anderen Angaben der Typ II etwa genau so häufig vorkommt wie Typ I. Es kann dies ein Zufallsbefund sein, es sei aber daraufhingewiesen, dass T r i n k a u s unter den in seiner Dissertation mitgeteilten 18 Pneumokokkenbefunden auch nur einmal einen Typ II züchtete.

Abgesehen davon, dass der Typ II überhaupt nicht gefunden wurde, hat sich somit ergeben, dass die schweren Pneumokokkenerkrankungen, also die primären Meningitiden und die Lobärpneumonien vom Typ I erregt wurden. Typ III und Gruppe IV wurden bei Lobärpneumonien nicht gefunden. Dagegen wurden bei Bronchonpneumonien ausschliesslich Gruppe IV und Typ III gefunden. Es war dabei meist so, dass die vom Typ III erregten Bronchopneumonien schwerer und langwieriger waren.

Die vorlegenden Untersuchungen beziehen sich zwar aus den im Vorstehenden näher besprochenen Gründen nur auf eine verhältnismässig kleine Anzahl von Fällen; sie tragen aber doch zur Klärung des Problems der Verteilung der Pneumokokkentypen im Kindesalter bei.

LITERATURNACHWEIS

ADAM, A., Pneumokokkus planus. Jb. Kdhlkd. 112. III. F. 62. H 5—6, 237—250 (1926).

BERGER u. ENGELMANN, Ueber Aenderungen des seroligischen Typs bei einem Pneumokokkus. K.W.Schr. 1926. 599—600.

GONTERS, W., Untersuchungen über die Keimflora von Leichenlungen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumokokken. K.W.Schr. Nr. 4, 1936,

GROSSMANN, H., Ueber die Beziehungen des Bakterientyps zu Konstitution (Reaktionslage) und Pathogenese.

GUNDEL, Ergebnisse der Hygiene. Monographie. Bd. 12, 1931.

GUNDEL u. KELLER, W., Klinische Wochenschriften. 1933, 1209.

GUNDEL u. LINDEN, Ueber die Verbreitungsweise der menschlichen Pneumokokkeninfektion. Zbl. f. Hyg., Bd. 112, 1—39, 1931.

GUNDEL u. SCHÄFER, W., Zentralblatt für Kinderheilkunde, 52. 269 (1932).

GUTFELD u. NASSAU, Die immunbiologische Einstellung gesunder und kranker Kinder gegenüber Pneumokokken. Jhrb. f. Kdhlkd. 112, III F, 62 H 3—4, 135—148, 1926.

HALLERMANN, A. u. KÄHLER, Ueber die Typeneinteilung der Pneumonie und ihre Behandlung mit Serum. K.W. Schr. 9. Nr. 14, 650—652, 1930.

HAZAY, Die praktische Bedeutung der Pneumokokkentypen im Kindesalter. Mtschr. f. angew. Med. 10 (1929),

JOPPISCH, G., Das Pneumokokkenproblem im Kindesalter. Mschr. f. Kdhlkd. Bd. 60, H 2—3, 1934.

MATTHES-CURSCHMANN, Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1934.

MÜLLER, Auftreten und Bedeutung von bakteriziden Schutzstoffen des Blutes im Verlauf der croupösen Pneumonie. Zbl. f. Hyg. 97, 26, 1923.

NEUFELD u. SCHNITZER, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV, 1928.

PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderheilkunde, 1906.

POCKELS, W., Immunbiologische Studien bei Pneumokokkeninfekten. Mschr. f. Kdhlkd. 40, 238—250, 1928.

SACHS, Die Typenfrage in der Bakteriologie. Zbl. f. Bakt. Bd. 122, H 1—3, 104, 1931.
SCHOTTMÜLLER, Zur Frage der Serumbehandlungen bei Pneumonia crouposa. D.m.W. 863, 1930,
SELIGMANN, Versuche zur Deutung der pneumonischen Krise. Zbl. f. Immunforsch. 9., 78, 1911,
TRINKHAUS, Ueber das Vorkommen von Pneumokokken im Sputum Tbc-Kranker und Tbc-Verdächtiger. Dissertation, 1935, Frkft. a. M.
WALLBRUCH, E., Die lobäre Pneumonie als epidemisch auftredende Erkrankung. Zbl. f. Hyg. Bd. 117, 1, Heft, 92—105, 1935.

Zum Schluss danke ich Herrn Professor Dr. med. et. Dr. med. vet E. Küster für die freundliche Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut. Die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen gaben Herr Professor Dr. med. Mommsen und Herr Stadtarzt Dr. med. B. Kemkes, denen ich auch für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit danke.

LEBENSLAUF

Am 30. 1. 1910 wurde ich als Sohn des Chirurgen Dr. med. G. Friedel und seiner Frau Elly geb. Fügner in Greifswald geboren. Ich besuchte das Röntgen Realgymnasium in Remscheid-Lennep bis zum Abschluss der Untersekunda. Das Abitur bestand ich Ostern 1929 an der privaten, staatlich zugelassenen Oberrealschule Schloss Bischofstein im Eichsfeld. Dann studierte ich 4 Semester Naturwissenschaften und von Ostern 1931 ab Medizin in Kiel und Frankfurt am Main. Meine ärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1933 in Kiel. Im Herbst 1936 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Frankfurt am Main.